THESIS

ERLANGEN

1966

Antimetaboliten bei experimenteller Keratitis herpetica superficialis des Kaninchens

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

von

Hans-Joachim Zebisch

aus Erbendorf/Oberpfalz

1966 № 223

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor Prof. Dr. E. Schreck)

Antimetaboliten bei experimenteller Keratitis herpetica superficialis des Kaninchens.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hans-Joachim Zebisch
aus Erbendorf/Oberpfalz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. K.-G. Ober
Referent: Priv. Doz. Dr. med. J. Wollensak
Korreferent: Prof. Dr. med. E. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 9. September 1966

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

A. Einleitung

Die Einführung der thyminanalogen Verbindung JUDR (5-Jodo-2-Desoxyuridin - Kaufman 1962) brachte einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung des Herpes corneae. In Amerika beruht die am häufigsten zum Verlust des Sehvermögens führende Hornhauterkrankung auf herpetischer Ursache (Boyd 1963). Nicht nur die Häufigkeit, auch der schwere Verlauf der Erkrankung hat wohl im Zusammenhang mit unzureichender Therapie in der Welt zugenommen (Thygeson and Kimura 1957, Hogan 1957, Schenk und Kunze 1960, Remky und Amann 1961, Radnot 1961, Bianchetti 1963). In letzter Zeit mehren sich auch die Stimmen, die vor einer kritiklosen Anwendung von JUDR warnen (Luntz and MacCallum 1963). Halogensubstituierte, thyminanaloge Verbindungen werden u.a. in die DNS eingebaut. Mutationsauslösende Wirkungen sind wohl im Tierversuch, jedoch noch nicht beim Menschen zu übersehen; daher stellt sich die entscheidende Frage nach ihrer Anwendungsberechtigung (Wollensak 1963). Reine Aminosäureantagonisten haben keine chemomutagene Wirkung (Röhrborn 1960). Der von Wollensak 1960 eingeführte Antimetabolit FPA (p-Fluorphenylalanin) greift nach experimentellen Befunden nicht in den Nucleinsäurestoffwechsel ein (Zimmermann and Schäfer 1960, Scholtissek and Rott 1961). Unsere Untersuchungen sollten in diesem Zusammenhang einen Beitrag zur Behandlung der Keratitis herpetica mit Antimetaboliten bringen.

B. Experimentelle Untersuchungen

Die Versuche werden an 1/2-2jährigen Kaninchen durchgeführt. Nach Anaesthesierung mit 10 %iger Cocainlösung wird die Hornhaut entweder gitterartig mit dem Hockeymesser angeritzt oder mit einem Trepan von 5 mm Durchmesser bis zu einer Tiefe von etwa 0.1 mm eingeschnitten. Anschließend folgt die Infektion mit Herpes simplex Virus (HSV-Stamm HF-E-65 vom 30.11.64; HS-HF-378 vom 30.11.64; L-1-3 aus H-4 isoliert (Kaplan)). Zehn, vierundzwanzig bzw. zweiundfünfzig Stunden nach der Infektion werden die Epitheldefekte mit Fluorescein angefärbt und die Ausgangssituation vor Behandlungsbeginn festgehalten. Hierbei

zeigt die oberste Reihe der Tuschezeichnung die Situation vor Beginn der Therapie, wobei der Tuschekreis die Hornhaut-Lederhautgrenze darstellt. Die schwarzen Stellen innerhalb des Kreises versinnbildlichen die fluoresceinpositiven Hornhautpartien. Anschließend Verabreichung von Tropfen bzw. Salben von 8 - 22 Uhr stündlich, nachts zweistündlich in den Bindehautsack. Die Kontrollaugen erhalten physiologische Kochsalzlösung. Nach 5 bzw. 6 Tagen werden die Präparate abgesetzt.

Geprüft wurden im:

1.Versuch (HSV-Stamm HF-E-65)

1 = (1 - Methyl -3- Wasserstoff -4- Chlor -5- Propyl-) Uracil
Tropfen..... 0.04 %
2 = (1 - Methyl - 3 - Allyl - 4 - Chlor - 5 - Propyl-) Uracil
Tropfen..... 0.15 %
3 = (1 - Methyl -3- Methyl - 4 - Chlor - 5 - Propyl -) Uracil
Tropfen..... 0.38 %
IDU = JUDR = 5-Jodo-2-Desoxyuridin (Emanil^{R} Op. 13, Hoechst)
Tropfen..... 0.1 %

2.Versuch (HSV-Stamm HS-HF-378)

1 = (1 - Methyl -3- Wasserstoff -4- Chlor -5- Propyl-) Uracil
Tropfen..... 0.04 %
2 = (1 - Methyl - 3 - Allyl - 4 - Chlor - 5 - Propyl-) Uracil
Tropfen..... 0.15 %
3 = (1 - Methyl -3- Methyl - 4 - Chlor - 5 - Propyl -) Uracil
Tropfen..... 0.38 %
IDU = JUDR = 5-Jodo-2-Desoxyuridin (Emanil^{R} Op. 13, Hoechst)
Tropfen..... 0.1 %
IPA = p-Jodophenylalanin (Mann Research Laboratories,INC.Subsidiary of B.D.Laboratories,INC.New York, N.Y. 10006)
Tropfen..... 0.03 %

3.Versuch (HSV-Stamm L-1-3)

2 = (1 - Methyl - 3 - Allyl - 4 - Chlor - 5 - Propyl-) Uracil
Tropfen..... 0.15 %
IDU = JUDR = 5-Jodo-2-Desoxyuridin (Emanil^{R} Op. 13, Hoechst)
Tropfen..... 0.1 %
IPA = p-Jodophenylalanin (Mann Research Laboratories,INC.Subsidiary of B.D.Laboratories,INC.New York, N.Y. 10006)
Tropfen..... 0.1 %
Salbe..... 0.3 %

Jedes Präparat wurde an 4 infizierten Kaninchenhornhäuten geprüft. Frühere Untersuchungen hatten ergeben, daß bei bekanntem Herpesstamm bereits zuverlässige und übersichtliche Ergebnisse zu erwarten sind, wenn ein Präparat an 3 Hornhäuten geprüft wird.(Wollensak 1963). Allen Präparaten wurde Penicillin 1700 E/ml und Streptomycin 17 mg/ml zugegeben, die Lösungen im Kühlschrank bei + 4 °C aufbewahrt.

Für die Substanzen 1, 2, 3 danken wir der Fa. Robugen GmbH Pharmazeutische Fabrik Eßlingen a. N.

Ergebnisse der eigenen Untersuchungen:

In der ersten Versuchsreihe wurden die Präparate 10 Stdn. nach massiver Infektion der Kaninchenhornhaut lokal angewandt (Abb.1). Die mit physiologischer Kochsalzlösung getropften Kontrollaugen verdeutlichen das Ausmaß der Infektion. Da bei der Behandlung mit JUDR 2 Augen klinisch abgeheilt sind, werden sie gegen 2 infizierte Kontrollaugen am 2. Therapie-und Kontrolltag ausgetauscht. Dabei weist eine Hornhaut (24) nach Absetzen der JUDR-Behandlung ein Rezidiv auf. Die ringsubstituierten Uracillösungen 1, 2 und 3 beeinflussen bei dem geprüften HSV-Stamm die Zunahme der Hornhautlaesionen überhaupt nicht und liefern ein der Kontrollösung vergleichbares Ergebnis. Die mit JUDR behandelten Augen zeigen eine mäßige therapeutische Wirkung. Nach Absetzen von JUDR stellen sich dann entsprechende Rezidive ein. Die Epitheldefekte entsprechen am letzten Kontrolltag den der unbehandelten Kaninchenaugen. Zwei zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung getropfte Kontrollaugen zeigen nach Anwendung von JUDR eine progrediente Zunahme der Ulceration.

In der zweiten Versuchsreihe wurde die Wirksamkeit der verschiedenen Präparate an einem anderen HSV-Stamm geprüft. 24 Stdn. nach nochmaliger massiver Infektion der mit dem Hockeymesser gesetzten Laesionen Beginn der Therapie. Die oberste Reihe in Abb.2 gibt die Situation bei Behandlungsbeginn wider. Die Kontrollaugen zeigen den schweren Verlauf der herpetischen Infektion. Präparat 3 erscheint wirkungslos, die Präparate 1 und 2 verhindern bei je 1 Tier (53,32) die Zunahme des Epitheldefektes. Dagegen nimmt die Infektion der mit JUDR und IPA behandelten Augen einen leichteren Verlauf. Ein unter JUDR abgeheiltes Ulcus (8) zeigt noch unter der Behandlung ein Rezidiv.

Eine dritte Versuchsreihe an einem weiteren HSV-Stamm sollte mehr den klinischen Verhältnissen angepasst sein. Die Wirksamkeit der geprüften Substanzen bei geringerer Infektionsdosis findet ihre zeichnerische Darstellung in Abb.3a und Abb.3b. Die oberste Reihe gibt die Ausgangssituation bei Therapiebeginn wider; d.h.52 Stunden nach der mit dem Trepan gesetzten Laesionen. Auch die Kontrollaugen zeigen den wesentlich leichteren Verlauf.

Präparat 2 = (1-Methyl-3-Allyl-4-Chlor-5-Propyl-) Uracil scheint auch unter klinischen Bedingungen ohne durchschlagenden therapeutischen Wert. Die Lösung hemmt die Ausbreitung der Ulceration in geringem Maß, ersichtlich aus der raschen Zunahme des Defektes nach Absetzen der Behandlung. Die mit JUDR und IPA getropften Augen liefern vergleichbare Ergebnisse. Ein mit JUDR behandeltes Auge heilt verzögert. Einen bemerkenswerten Befund erbringt 0.3 %ige IPA-Salbe. Nach kontinuierlicher Zunahme der Ulceration erfolgte mit Absetzen der Therapie eine prompte Heilung nach zwei weiteren Beobachtungstagen. Es liegt nahe, dieses Verhalten als Ueberdosierungseffekt zu deuten.Bei dem L-1-3-Stamm handelt es sich um einen encephalitogenen Stamm; Vier Kaninchen sterben während der Beobachtungsdauer an Encephalitis.

C. Diskussion der Ergebnisse

Die tierexperimentellen Befunde bestätigen eine frühere Beobachtung, nach welcher die Infektionsdosis die Abheilung der Hornhautlaesionen beeinflusst. Bei den geprüften HSV-Stämmen blieben die ringsubstituierten Uracilderivate sowohl bei massiver, als auch bei geringer Infektionsdosis ohne sicher verwertbaren Unterschied zu der Kontrollösung. JUDR und IPA zeigen bei massiver Infektion und gegebenem Herpesstamm eine geringe therapeutische Wirksamkeit, mildern aber den Verlauf. Vergleichbare Wirkung entfalten JUDR und 0.1 %ige IPA-Lösung bei an klinische Bedingungen angepaßter herpetischer Infektion. Die Zeichen der Überdosierung von 0.3 %iger IPA-Salbe sind frühzeitig zu erkennen. Sie manifestieren sich in einer, unter der Behandlung rasch fortschreitenden Epithellaesion, obgleich zuvor eine abheilende Tendenz feststellbar war. Nach Absetzen des Präparates bessert sich dann die Ulceration schlagartig und schwindet nach wenigen Tagen. Auf Grund der Beobachtung, daß die fluorsubstituierte thyminanaloge Verbindung 5-Fluor-2-Desoxyuridin (FUDR) beim experimentellen Herpes der Kaninchenhornhaut (Wollensak 1963) im Gegensatz zur jodsubstituierten Verbindung JUDR kaum eine therapeutische Wirkung entfaltet,war es naheliegend, diese in der unterschiedlichen Hydrathülle des Fluor- und Jodatoms zu suchen. Dies dürfte auch für halogensub-

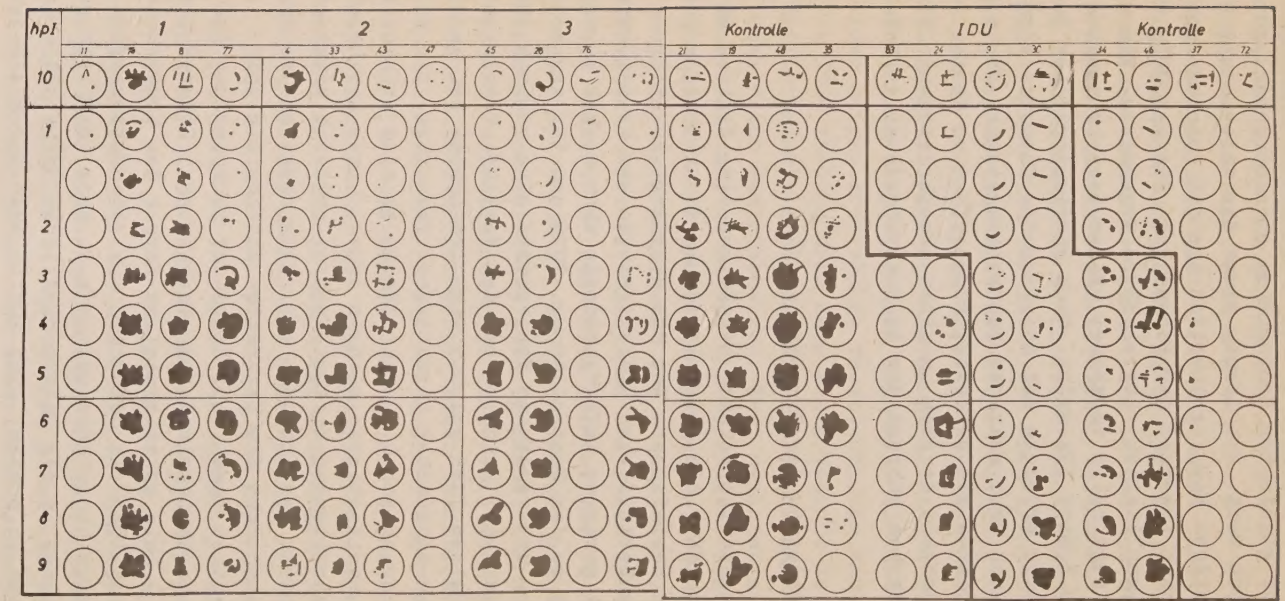

Abb. 1. Experimentelle Infektion der Kaninchenhornhaut. Kennummern der Tiere in der 2. Zeile von oben. Die oberste Reihe skizziert die Ausgangssituation 10 Stdn. nach der Infektion. Limbus corneae als Kreis eingezeichnet. Fluoresceinpositive Stellen schwarz. Behandlungs- und Kontrolltage ersichtlich aus der senkrechten Zahlenreihe am linken Rand. Horizontale Linie markiert Ende der Behandlung. Die Kaninchen mit den Kennummern 83 und 24 werden zunächst mit JUDR behandelt. Da die Augen bereits bei der Kontrolle am 2. Tag abgeheilt sind,werden sie mit physiologischer Kochsalzlösung weiter getropft. Den Übergang von JUDR auf die Kontrollösung markiert die kurze horizontale Linie. Therapiewechsel bei Kaninchen 34 und 46 analog markiert.

Abb. 2. (Legende vgl. mit Abb. 1). Ausgangssituation 24 Stdn. nach massiver experimenteller Infektion der Hornhaut. Horizontale Linie kennzeichnet Absetzen der Behandlung. Die mit einem (+) versehenen Kreise markieren den Tod der Tiere an Encephalitis.

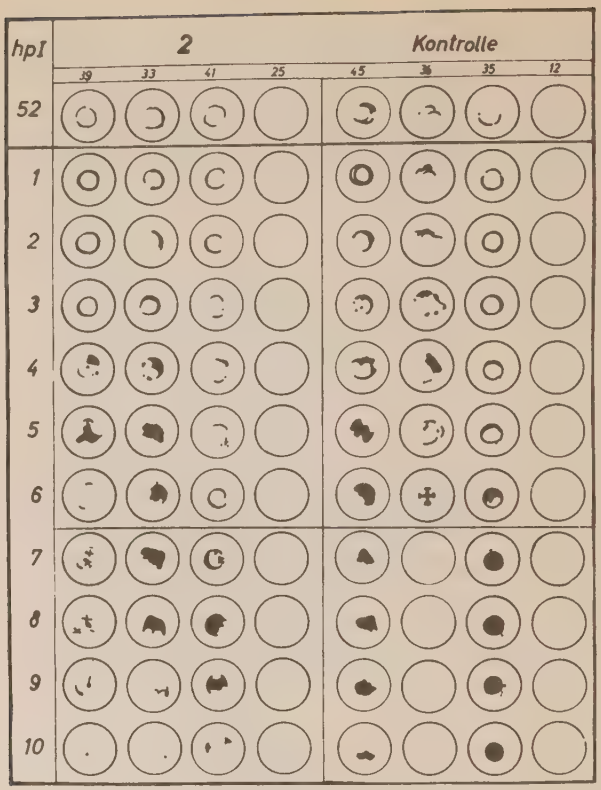

Abb. 3a: Geringere Infektionsdosis als bei den Tieren der Abb.1 und Abb.2. Ausgangssituation 52 Stdn. nach Infektion. Horizontale Linie kennzeichnet Abbruch der Behandlung nach 6 Tagen.(Vgl. Leg. zu Abb.1)

stituierte Aminosäuren in einem gewissen Bereich zutreffend sein. Aus diesem Grunde liessen wir IPA erstmals synthetisieren (Mann Research Lab.). Versuche mit p-Fluorphenylalanin (Schmidt) unter gleichen Bedingungen lassen eine Überlegenheit von IPA gegenüber FPA erkennen. Da IPA ebenso wie FPA ein reiner Aminosäureantagonist ist, liegt der Schluß nahe, die an FPA erhobenen experimentellen Befunde (Zimmermann and Schäfer 1960, Scholtissek and Rott 1961) auf IPA zu übertragen. Eine teratogene Wirkung wäre demnach kaum zu erwarten, da der reine Aminosäureantagonist nicht in den Nucleinsäurestoffwechsel ein-

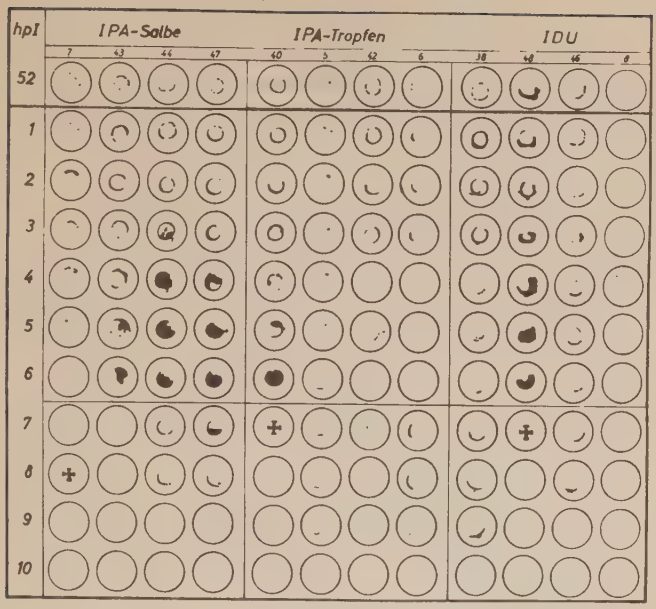

Abb. 3b: (Vgl. Legende zu Abb.3a) Die mit einem Kreuz versehenen Kreise kennzeichnen den Tod d.Tiere an Encephalit.

greift (Röhrborn 1960). JUDR wird hingegen von den Zellen in der gleichen Weise wie Thymidin (5-Methyl-Desoxyuridin) phosphoryliert. Das JUDR-Triphosphat kann den Einbau von Thymidintriphosphat durch die Hemmung der Thymidylatsynthetase verhindern. JUDR wird teilweise an Stelle von Thymidin in die DNS eingebaut und zerstört damit die Fähigkeit der DNS an der Replikation der Zellen mitzuwirken (Welch 1963, Kröger 1964). Chromosomenbrüche bei menschlichen Histiozyten und Lymphozyten konnten durch JUDR provoziert werden (Krone 1963). Noch sind Folgen einer möglichen Schädigung des genetischen Arparates durch JUDR nicht zu überblicken (Wollensak 1964).

D. Vergleich der tierexperimentellen mit klinischen Befunden

Die Versuche mit ringsubstituierten Uracilderivaten stimmen mit den von Johnson und Jervey (1964) an Kaninchenhornhäuten erhobenen Befunden überein. 5-Mercaptouracil, Adeninarabinosid und die Substanzen 1,2 und 3 waren wirkungslos.

Die seit der Einführung von JUDR gesammelten klinischen Erfahrungen fordern eine strenge Stellung der Indikation. In der Literatur häufen sich die Berichte über lokale Komplikationen und zunehmende JUDR-Resistenz von HSV-Stämmen (Maxwell 1963, Laibson et al. 1963, Kobayashi and Nakamura 1964). Feine mehrere Wochen bestehende, stippchenförmige anfärbbare Oberflächendefekte weisen auf eine mögliche vorübergehende Hornhautschädigung hin (Küchle 1963, Swartz 1963, Witmer 1963). Eine "porzellanweiße Verfärbung der Cornea in ganzer Ausdehnung bis zum Limbus" mit narbiger Heilung beobachtet Reiser (1963). Luntz und MacCallum (1963) berichten über 4 Fälle mit persistierendem Hornhautoedem unter kontinuierlicher JUDR-Behandlung. Eine Perforation bei ausgebreiteter metaherpetischer Laesion mit Hypopyon nach 8 Tagen JUDR-Therapie meldet Maxwell (1963); weitere Perforationen Burns (1963) Ey et al. (1964), Nordmann (1964), Payrau (1964), Wollensak (1964). Bei oberflächlicher Keratitis zeigt JUDR gute Wirkung, dagegen spricht die Behandlung bei Keratitis disciformis weniger gut an (Kaufman 1962, Davidson 1963, Havener et al. 1963, Hertzberg 1963, Francois, J. et al. 1963, Küchle 1963, Maxwell 1963, Zintz und Vivell 1963, Laibson and Leopold 1964). Wegen der großen Rezidivgefahr wird vorgeschlagen die JUDR-Behandlung weit über die klinische Restitution fortzuführen (Focosi et al. 1963). Oberflächliche und einfache Keratitiden heilen in wenigen Tagen ab. Beste Erfolge unter JUDR (Sood and Marmion 1964) hat ein nicht anbehandeltes frisches zentrales corneales Ulcus. Limbusnahe Laesionen tendieren zur Ausbreitung. Die Autoren schlagen vor, bereits am 3.Behandlungstag die Prognose zu stellen. Gute Prognose haben Laesionen bei guter Fragmentation; schlechte Prognose, wenn das Ulcus am dritten Tag noch mehr als 1/3 seines Anfangsausmaßes beträgt. Tritt nach 2 - 3 Tagen keine Besserung ein, so spricht die Behandlung auch nach 4 Wochen nicht an

(Kinugawa, Hatano und Oguma 1963). Bei chronischen und rezidivierenden Fällen hat JUDR keine größere Wirksamkeit als ein Placebo (Burns 1963). Im Doppelblindversuch durchgeführte Untersuchungen ergaben bei der menschlichen Herpes simplex Keratitis 35-45 % Erfolge durch den Placeboeffekt. Nicht überlegen ist JUDR der Placeboanwendung bei tiefer herpetischer Keratitis und Keratitis superficialis punctata (Jepson 1964).

Auf manifeste stromale Beteiligung der menschlichen Hornhaut hat es wenig bis keinen Erfolg (Dubois 1963, Brosnan 1964, Ey et al. 1964). Besonders bei älteren Patienten mit einer Keratitis metaherpetica wird von JUDR wegen der ungünstigen Beeinflussung der Hornhauttrophik abgeraten (Almaric et Bessou 1963).

Von Bedeutung erscheint weiterhin die unterschiedliche Virulenz der Herpesstämme (Rolly 1963). Sich langsam vermehrende Stämme scheinen weniger gut beeinflußbar zu sein. Neugebildete und aus dem zerstörten Gewebe entlassene Viren bleiben unbeeinflußt und könnten nach Absetzen der Therapie eine neue Infektion auslösen.

Autoradiographische Studien mit in die Vorderkammer injizierten Thymidinmolekülen (Polack and Rose 1964) zeigten, daß der Thymidineinbau in durch Gefrieren devitalisierte Hornhautpartien nach lokaler JUDR-Anwendung zur Hälfte herabgesetzt ist. Die Autoren schließen daraus, daß es die Parenchymregeneration des Hornhautgewebes hemmt. Bei tiefen herpetischen Hornhautprozessen sollte es daher nur mit Vorsicht angewendet werden. Nach deren Befunden zeigt es keinen ungünstigen Einfluß auf die Regeneration des Hornhautepithels. Hingegen lassen Untersuchungen an der Kaninchenhornhaut (Wollensak und Kypke 1965) erkennen, daß der Einbau dieser basenanalogen Verbindung zu einer erheblichen Verzögerung der Epithelregeneration und cornealen Wundheilung führt. Im gleichen Sinne sprechen neuere Versuche von Reim (1965), welcher durch Bestimmungen von Enzymaktivitäten nachweist, daß JUDR eine beträchtliche Hemmwirkung auf die Proteinsynthese und damit auf die Wundheilung ausübt.

Viele Autoren (Francois, J. et al. 1963, Brosnan 1964) stellen eine Überlegenheit von JUDR den älteren mechanischen Methoden gegenüber in Frage und greifen auf die bekannten Behandlungsmethoden zurück. Rolly (1963) schlägt eine gelegentliche zusätzliche Jodtherapie vor. Die Carbolisation (Mackenzie 1964) brach-

te weit bessere Ergebnisse verglichen mit JUDR-Lösung und JUDR-Salbe. Nach de Roetth (1963) ist die Abrasio bei oberflächlicher Keratitis, Betupfen mit Zinksulfatlösung, Spülen mit Borwasser und Borsalbeverband ebenso wirksam wie JUDR.Sorgfältige Kauterisierung der befallenen Partien bei Keratitis dendritica schlägt Tadros (1962) vor. JUDR ist der Abrasio und Touchierung mit Terrierscher Lösung nicht überlegen (Francois, J. et al. 1963).

Die Anwendung von Corticosteroiden ist bei jeder Keratitis herpetica streng kontraindiziert (Thygeson, Hogan and Kimura 1961). Aktivierung latent im Gewebe vorhandener Viren könnte Ursache für einen schwereren Verlauf sein. Cortison hemmt Stoffwechselprozesse die Energie benötigen. Eine gehemmte Proteinsynthese führt zu gestörter Wundheilung; zusammen mit der Störung im Ionen- und Wasserhaushalt zur Quellung des Epithels und Parenchyms und zur Zellauflösung (Dardenne und Sayegh 1963). Ein signifikantes Ergebnis der Vorbehandlung mit Steroiden ist der wachsende Anteil von metaherpetischen Formen (Maxwell 1963). Cortison hindert die Granulationsgewebebildung und die Vascularisation bei Hornhautverletzungen, es zeitigt nur symptomatische Erfolge (Castrén and Lavikainen 1963).

Versuche an Tumorpatienten, die mit Vaccinia infiziert wurden, ergaben bei parenteraler Applikation folgende Nebenwirkungen von JUDR: Alopecie, Stomatitis, eine Schädigung des haematopoetischen Systems und eine erhöhte Mutationsrate (Calabresi et al. 1963). Bei lokaler Anwendung sind nach Küchle und Kunze (1964) teratogene Wirkungen nicht zu befürchten, da es sich um vergleichsweise äußerst geringe Mengen handelt. Die Möglichkeit einer Resorption chemomutagener Agentien durch die Bindehaut und die tränenabführenden Wege erscheint sicher. Bei der hohen Applikationsfrequenz ist eine herdferne Anreicherung von JUDR in Gonaden oder Knochenmark mit der Gefahr einer Schädigung des genetischen Apparates möglich. Bereits in früheren Publikationen fanden die sich aufdrängenden Konsequenzen ihren Niederschlag (Wollensak 1963, Wollensak und Klare 1964). Klinische Erfahrungen über IDA liegen naturgemäß noch nicht vor.

Zusammenfassung

Vorliegende Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis herpetica beim Kaninchen ergeben keine sichere Wirkung der geprüften ringsubstituierten Uracilderivatlösungen 1-Methyl-3-Wasserstoff-4-Chlor-5-Propyl-Uracil, 1-Methyl-3-Allyl-4-Chlor-5-Propyl-Uracil und 1-Methyl-3-Methyl-4-Chlor-5-Propyl-Uracil. 0.1 %ige JUDR-Tropfen und 0.03 %ige p-Jodophenylalanin (IPA)-Tropfen zeigen bei den geprüften Herpes-Stämmen geringe therapeutische Wirkung. Dagegen ist 0.3 %ige IPA-Salbe eindeutig wirksam, erkennbar an einem Überdosierungseffekt, der mit Absetzen der Therapie prompt schwindet.

Kritische Sichtung der Literatur und Vergleich der klinischen Beobachtungen fordern strengste Stellung der Indikation für JUDR-Anwendung. Lokale Komplikationen häufen sich. Nachdrücklich wird auf die Folgen einer möglichen Schädigung des genetischen Apparates hingewiesen. Die früher gebräuchlichen mechanischen Methoden erfahren eine Rehabilitation mangels eines unschädlichen therapeutisch wirksamen Antimetaboliten.

Klinische Erfahrungen über IPA liegen noch nicht vor.

Literatur.

ALMARIC,P., et BESSOU,P.: Keratit à virus et I.D.U. Bull. Soc. Ophtal. Fr. 63,566-573 (1963).

ANSETH,A., and DYSTER-AAS,K.: Herpes simplex keratitis treated with 5-jodo-2-deoxyuridine. Acta ophthalmol. 42,(2),345-346 (1964).

BAUER,F.: Neue Ansichten in der Therapie der Viruserkrankungen des Auges. Ber. dtsch. Ophthal. Ges. 65,Heidelberg 1963.Ref.

BIANCHETTI,M.: Ophthalmologica (Basel) 146,395 (1963).

BOYD,B.F.: Highlights of Ophthalmology (1963),147.

BROSNAN,J.D.: A comparative evaluation of 5-jodo-2'deoxyuridine (I.D.U.) in the treatment of corneal herpes simplex. N.Z. med. J. 16, Suppl.,73-81 (1964).

BURNS,R.P.: A double-blind study of IDU in human herpes simplex keratitis. Arch. Ophthal. (Chicago) 70,381-384 (1963).

CALABRESI,P., McCOLLUM,R.W., and WELCH,A.D.: Suppression of infections resulting from a deoxyribonucleic acid virus (vaccinia) by systemic administration of IDU. Nature (Lond.) 197, 767-769 (1963).

CASTRÉN,J.A., and LAVIKAINEN,P.: Animal experiments on the epithelization of corneal erosions when using Lysozyme or Steroids. Acta ophthalmol.42,(1),33-37 (1964).

CORWIN,M.E., OKUMOTO,M., THYGESON,P., and JAWETZ,E.: A double-blind study of the effect of IDU on experimental herpes simplex keratitis. Amer. J. Ophthal. 55,225-229 (1963).

DARDENNE,M.U., und SAYEGH,F.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Cortisonschäden der Hornhaut. Ber. dtsch. Ophthal. Ges.65, Heidelberg 1963. Vortrag.

DAVIDSON,S.J.: I.D.U. in herpetic keratitis. Lancet I,555(1963).

DUBOIS,J.: Traitement de l'herpès de la cornée par l'IDU. Bull. Soc. belge Ophtal. 135,504-508 (1963).

EY,R.C., HUGHES,W.F., HOLMES,A.W., and DEINHARDT,F.: Clinical and laboratory evaluation of Jdoxuridine(IDU) therapy in herpes simplex keratitis. Arch. Ophthal. (Chicago) 71,325-331(1964)

FOCOSI,M., LEPRI,G., ANDREANI,D., and PARDUCCI,F.: Our present experience with 5-jodo-2'deoxyuridine (IDU) in ophthalmology. Ophthalmologica (Basel) 146,199-208 (1963).

FRANCOIS,J., NEETENS,A., et de VOS,F.: Traitement des kératites herpétiques par l'IDU. Bull. Soc. belge Ophtal. 135,509-515 (1963).

HAVENER,W.H., and WACHTEL,J.: IDU therapy of herpetic keratitis. Amer. J. Ophthal. 55,234-237 (1963).

--,STAMBAUGH,N.F., and BEIL,H.: Corneal perforation in metaherpetic keratitis with virus inclusions treated with alpha chymotrypsin. Amer. J. Ophthal. 54,756-760 (1962).

HERTZBERG,R.: The use of IDU in the treatment of herpes simplex keratitis. Med. J. Aust. 50 I,13 (1963).

HOGAN,M.J.: Amer. J. Ophthal. 43,147 (1957).

JEPSON,C.N.: Treatment of herpes simplex of the cornea with IDU. A double-blind study. Amer. J. Ophthal. 57,213-217(1964).

JOHNSON,A.W., and JERVEY,E.D.: Adenine Arabinoside and 5-Mercaptouracil in Herpes Keratitis. Arch. Ophthal. (Chicago) 72,826-828 (1964).

KAUFMAN,H.E.: Present status of IDU therapy in herpetic keratitis. Eye, Ear, Nose, Thr. Monthly 42,35-37 (1963).

KAUFMAN,H.E., MARTOLA,E.-L., and DOHLMANN,C.H.: Herpes simplex treatment with IDU and Corticosteroids. Arch. Ophthal. (Chicago) 69,468-472 (1963).
--, and MALONEY,E.D.: IDU and Cytosine Arabinoside in experimental herpetic keratitis. Arch. Ophthal. (Chicago) 69,626-629 (1963).
--, Chemotherapy of Virus Infection. III. Intern. Congr. of Chemotherapy. Stuttgart 1963. Thieme I, (1964).
KINUGAWA,K., HATANO,H., and OGUMA,J.: Effect of IDU on herpetic keratitis. J. clin. Ophthal. 17,59-63 (1963) mit engl. Zusammenfassung (Japanisch).
KOBAYASHI,S., and NAKAMURA,T.: Herpes corneae and IDU-Development of IDU-Resistance in Herpes simplex virus. Jap. J. Ophthal. 8,14-20 (1964).
-- -- Experimental herpetic keratitis treated with IDU. J. clin. Ophthal. 17,328-331 (1963) mit engl. Zusammenfassung (Japanisch).
KRONE,W.: Zit. nach Schmack (pers. Mitteilungen).
KRÖGER,H.: Die Synthese der Nucleinsäuren. Fortschritte der Medizin. 1, (1964).
--, Wirkungsmechanismus von Carcinostatica. Naturwissenschaftl. Rundschau 17,(8),305-309 (1964).
KÜCHLE,H.J.: Zur Frage unerwünschter Nebenwirkungen von IDU (5-Jod-2-Desoxyuridin) auf die Hornhaut. Ber. dtsch. Ophthal. Ges. 65,409-413 (1963).
--, und KUNZE,B.: Erfahrungen mit JUDR (IDU) bei Virusaffektionen der Hornhaut. Beobachtungen an 150 Fällen. Klin. Mbl. Augenheilk. 144,490-503 (1964).
LAIBSON,P.R., SERY,Th.W., and LEOPOLD,J.H.: The treatment of herpetic keratitis with 5-jodo-2'deoxyuridine IDU). Arch. Ophthal. (Chicago) 70,52-58 (1963).
--, and LEOPOLD,J.H.: An evaluation of double-blind IDU therapy in 100 cases of herpetic keratitis. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 68,22-34 (1964).
LUNTZ,M.H., and MACCALLUM,F.O.: Treatment of herpes simplex keratitis with 5-jodo-2'deoxyuridine. Brit. J. Ophthal. 47, 449-456 (1963).
-- -- Treatment of herpes keratitis. Lancet I,830-831 (1963).
MACKENZIE,A.D.: A comparison of IDU solution, IDU ointment and carbolization in the treatment of dendritic corneal ulcer. Brit. J. Ophthal. 48,274-276 (1964).
MAXWELL,E.: Treatment of herpes keratitis with IDU. Amer. J. Ophthal. 56,571-573 (1963).
--, Treatment of corneal desease with IDU. A clinical evaluation of 500 cases. Amer. J. Ophthal. 55,237-238 (1963).
NORDMANN,J.: Diskussion. Ann. Oculist. (Paris) 197,485 (1964).
PAYRAU,P.: Diskussion. Ann. Oculist. (Paris) 197,485 (1964).
POLACK,F.M., and ROSE,J.: The effect of 5-jodo-2-deoxyuridine (IDU) in corneal healing. Arch. Ophthal. (Chicago) 71,520-527 (1964).
RADNOT,M.: Rivista Italiana del Tracoma e di Patologia Oculare Virale ed Esotica. Gennaio-Marco 1961-Anno XIII-N.1
REIM,M., und SCHRAMM,H.P.: Beitrag zur biochemischen Wirkung des JUDR auf die Hornhaut. A.v.Graefes Arch. Ophthal. 168, 185 (1965).
REISER,K.A.: Über Hornhautschädigung durch Emanil. S.-B. Verein Rhein.-Westf. Augenärzte (1963),57-60.
REMKY,H., und AMMAN,L.: Klin. Mbl. Augenheilk. 138,527 (1961).

ROETTH,A. DE: Treatment of herpetic keratitis. Amer. J. Ophthal. 56,729-731 (1963).
RÖHRBORN,G.: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene. Experientia 16,523-529 (1960).
ROLLY,H.: Erfahrungen mit halogenierten Uracil-desoxyribosiden bei Virusinfektionen. III. Intern. Congr. of Chemotherapy. Stuttgart 1963. Thieme I, (1964).
SCHENK,H., und KUNZE,R.: Klin. Mbl. Augenheilk. 136,663 (1960).
SCHMIDT,P.: Experimentelle Keratitis herpetica superficialis des Kaninchens und deren Therapie durch Antimetaboliten. (Diss. im Druck).
SCHOLTISSEK,C., and ROTT,R.: Influence of para-Fluor-phenylalanine on the production of viral ribonucleic acid and on the utilizability of viral protein during multiplication of Fowl Plaque Virus. Nature 191,1023-1024 (1961).
SOOD,N.N., and MARMION,V.J.: Superficial herpetic keratitis treated with 5-jodo-2-deoxyuridine. Brit. J. Ophthal. 48,609-614 (1964).
SWARTZ,J.: Report on 36 patients with dendritic corneal ulceration treated with IDU ("stoxil"). S. Afr. med. J. 37,552-553 (1963).
TADROS,M.A.: The problem of dendritic ulcers. Bull. ophthal. Soc. Egypt 55,33-39 (1962).
THYGESON,P., and KIMURA,S.J.: Amer. J. Ophthal. 43,109 (1957).
--, HOGAN,M.J., and KIMURA,S.J.: The unfavourable effect of topical steroid therapy on herpetic keratitis. Trans. Americ. ophth. Soc. 58,245-262 (1961).
WELCH,A.D.: Current status of the antimetabolite 5-jodo-2-deoxyuridine. III. Intern. Congr. of Chemotherapy. Stuttgart 1963. Thieme II, (1964).
WITMER,R.: Herpes simplex Keratitis. Neue Behandlungsmöglichkeiten mit IDU und Gammaglobulin. Ophthalmologica (Basel) 145, 312-319 (1963).
WOLLENSAK,J.: Neuere Gesichtspunkte zur Therapie des Herpes corneae. Tagung der Bay. Augenärzte. München 1960. Klin. Mbl. Augenheilk. 138,588 (1961).
--, Antimetaboliten zur Therapie von Viruserkrankungen der Binde- und Hornhaut. III. Intern. Congr. of Chemotherapy. Stuttgart 1963. Thieme I,822-828 (1964).
--, Weitere Erfahrungen mit Antimetaboliten bei Keratitis herpetica (einschließlich IDU). Tagung der Bay. Augenärzte. Erlangen 1963. Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 617-618 (1964).
--, und KLARE,U.: Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis superficialis herpetica. Vergleich mit klinischen Ergebnissen. A.v.Graefes Arch. Ophthal. 167,214-224(1964).
--, und KYPKE,W.: Hemmung von Epithelregeneration und cornealer Wundheilung beim Kaninchen durch Antimetaboliten. A.v.Graefes Arch. Ophthal. 168,102-115 (1965).
ZIMMERMANN,Th., and SCHÄFER,W.: Effect of p-Fluorphenylalanine on Fowl Plaque Virus multiplication. Virology 11,676-698(1960).
ZINTZ,R., und VIVELL,O.: Neue Wege in der Behandlung herpetischer Hornhauterkrankungen. Ophthalmologica (Basel) 145,320-327 (1963).

Herrn Priv.-Doz. Dr. J.Wollensak Oberarzt der Universitäts-Augenklinik in Erlangen danke ich für die Überlassung des Themas, für wertvolle Anregungen und jederzeit freundliche Unterstützung bei aufgetretenen Schwierigkeiten und für das entgegenkommende Interesse mit dem er diese Arbeit begleitete.

Lebenslauf.

Geboren am 9. April 1941 in Teplitz-Schönau/ Sudetenland als Sohn der Eheleute Dr.med. Franko Zebisch und seiner Frau Margarete geborene Helma fand ich nach der Vertreibung 1945 in Bayern eine neue Heimat. Die Volksschule besuchte ich von 1947 bis 1951 in Erbendorf/ Oberpfalz. Im Herbst 1951 trat ich in die Oberrealschule in Weiden über, war neun Jahre im Studienseminar St. Augustin untergebracht und legte im Sommer 1960 die Reifeprüfung ab. Mein Medizinstudium nahm ich im Wintersemester 1960/ 61 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen auf, studierte zwei klinische Semester an der Universität Wien, setzte das Studium in Erlangen fort und unterzog mich im Sommersemester 1966 der Ärztlichen Prüfung, die ich am 15. August 1966 bestand.

Hans-Joachim Zebisch
8481 Erbendorf/ Opf.
Tirschenreutherstr.9

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5